

# Antibiotikai

## 2-a tema. Pasaulinių problemų, susijusių su mikroorganizmų atsparumu antimikrobiniais vaistams, apžvalga

*Rasa Marinskienė, Vilniaus kolegijos Sveikatos priežiūros fakultetas*

2014 metų Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) atsparumo antimikrobiniais vaistams stebėsenos ataskaitoje teigiama, kad atsparumas antibiotikams nebėra spėjimas apie ateitį. Tai vyksta jau dabar visame pasaulyje ir kelia grėsmę galimybei išgydyti paprastas infekcijas bendruomenėje ir ligoninėse. Nesiimant skubių ir koordinuotų veiksmų pasaulis juda į postantibiotikų erą, kai vėl gali būti mirtinos paprastos infekcijos, kurios dešimtmečius buvo lengvai pagydomos [3].

Pagrindinės mikroorganizmų atsparumo antibiotikams tendencijos paskelbtos PSO internetinėje svetainėje 2015 m. balandį:

- Gonorėjos sukėlėjo atsparumas **trečiosios kartos cefalosporinams**, paskutinės eilės antibiotikams, nustatytas daugelyje šalių (Austrijoje, Australijoje, Kanadoje, Prancūzijoje, Japonijoje, Norvegijoje, Slovėnijoje, Pietų Afrikoje, Švedijoje, Jungtinėje Karalystėje). Gali būti, kad gonorėja artimiausioje ateityje taps nepagydoma. Pasaulyje nuo gonorėjos gydoma apie 1 mln. žmonių. Tai antroji pagal paplitimą infekcinė liga [1, 3, 6].

- Didėjantis *Escherichia coli* (*E. coli*) atsparumas **trečiosios kartos cefalosporinams** ir **fluorochinolonams**. *E. coli* – viena labiausiai paplitusių žmogaus virškinamojo trakto bakterijų. Paprastai nepavojinga, bet gali sukelti infekcijų. Tai dažniausia bendruomenėje ar ligoninėje įgytų šlapimo takų (įskaitant inkstų infekcijas) bei kraujo infekcijų priežastis. *E. coli* siejama ir su pilvo (peritonitas), odos ir minkštųjų audinių infekcijomis, sukelia naujagimių meningitą, yra viena pirmaujančių maisto infekcijų sukėlėjų pasaulyje [6].

*E. coli* infekcija paprastai kyla iš paties asmens organizmo (autoinfekcija), bet atsparumą turinčios padermės gali būti perduodamos iš gyvūnų per maisto grandinę nuo kito žmogaus per tiesioginį sąlytį ranka. Atliekant invazines procedūras, operuojant, leidžiant vaistus, *E. coli* iš paciento žarnyno gali patekti į kraują ar audinius ir sukelti įvairių infekcijų.

Trečiosios kartos cefalosporinai plačiai vartojami intraveniniam sunkių infekcijų gydymui ligoninėse. Stiprėjant atsparumui šiems antibiotikams, sunkias *E. coli* sukeltas infekcijas gali tekti gydyti platesnio spektro antibiotikais, pvz., karbapenemais. Tai reiškia didesnes išlaidas ir postūmį karbapenemams atsparių mikroorganizmų padermių vystymuisi. Fluorochinolonai yra vieni plačiausiai vartojamų peroralinių antibakterinių vaistų infekcijoms, ypač šlapimo takų, įgytomis tiek bendruomenėje, tiek hospitalinėje aplinkoje, gydyti. Jei peroralinis vaistų vartojimas taps neefektyvus, gydyti teks injekuojamais antibiotikais. Tai taip pat reiškia papildomas išlaidas pacientui ir sveikatos apsaugos sistemai [6].

- Labai paplito atsparumas **pirmos eilės antibiotikams**, skirtiems auksinio stafilokoko (*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*) infekcijoms gydyti. *S. aureus* yra gramteigiama bakterija, galinti būti normalios odos ar nosies floros dalimi (turi 20–30 proc. sveikų žmonių), tačiau tai yra vienas svarbiausių žmogaus patogenų. *S. aureus* gali sukelti įvairių

infekcijų, ypač odos, minkštųjų audinių, kaulų ir kraujo infekcijų. Ji taip pat yra dažniausia pooperacinių žaizdų infekcijų sukėlėja. Kai kurios *S. aureus* padermės gamina toksinus, kurie gali sukelti toksinio šoko sindromą, apsinuodijimą maistu. Užsikrečiama per sąlytį su kitais žmonėmis, invazinių procedūrų metu, per medicininę įrangą, prietaisus, atliekant dirbtinę plaučių ventilaciją ir kt.

*S. aureus* rezistentiškumas penicilinui buvo nustatytas jau 1940 m. Bakterijos mutavo ir pradėjo produkuoti fermentus, beta laktamazes, kuriomis inaktyvuodavo tokius antibiotikus kaip penicilinas, ampicilinas, amoksicilinas. Buvo sukurti beta laktamazės atsparūs vaistai (pvz., meticilinas, kloksacilinas) ir beta laktamazių inhibitoriai (pvz., klavulano rūgštis, sulbaktamas), kurie galėjo būti derinami su kitais antibiotikais. Auksinio stafilokoko padermės, įgijusios rezistentiškumą beta laktamazės atspariems antibiotikams, buvo pavadintos MRSA (angl. *MRSA – Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*). Pirmosios MRSA padermės pasirodė 1960 m. Pradžioje tai buvo dažniausia hospitalinių infekcijų problema. Per paskutinį dešimtmetį MRSA pasirodė ir bendruomenėje. Laimė, daugelis bendruomenėje įgytų MRSA štamų iki šiol dar jautrūs ne beta laktaminiais antimikrobiniais vaistams. MRSA sukeltas hospitalines infekcijas gydyti sunku, nes bakterijos pasižymi dauginiu atsparumu antibakteriniams vaistams. Buvo sukurti nauji vaistai, MRSA pradėtas gydyti glikopeptidais, pvz., vankomicinu (nuo 1950 m.) ir teikoplaninu. Šie antibiotikai gali būti skiriami tik injekcijomis, atidžiai stebint dėl nepageidaujamo poveikio. Nauji antibiotikai MRSA gydyti, tačiau taip pat susiję su probleminiu nepageidujamu poveikiu, sukurti visai neseniai – tai linezolidas (1970) ir daptomicinas (1980) [6].

Antros eilės toksiškesnių antibiotikų poreikis MRSA infekcijoms gydyti ar prevencijai didina nepageidujamo poveikio rizikas, reikalauja jų stebėsenos, didina gydymo išlaidas ir gali paskatinti tolimesnį stafilokokų atsparumo vystymąsi.

Moksliniuose pranešimuose nurodoma, kad pagrindinis MRSA plitimo veiksnys yra platus antimikrobinų vaistų vartojimas gyvulininkystėje. Naujų MRSA tipų šaltinis gali būti kiaulės, paukščiai, galvijai, šunys, arkliai [1]. Pacientų, užsikrėtusių MRSA, mirties tikimybė yra 64 proc. didesnė nei užsikrėtusių neatsparia auksinio stafilokoko forma [3].

- Dar viena problema – atsparių **karbapenemams** enterobakterijų (*Enterobacteriaceae*) plitimas. Tai gramneigiamos bakterijos, turinčios fermentą NDM-1. Jis suteikia bakterijoms dauginį atsparumą beta laktaminiais antibiotikams. Šiai grupei priklauso penicilinai, cefalosporinai, beta laktamazių inhibitoriai, monobaktamai ir karbapenemai. Cheminėje struktūroje jie turi beta laktamo žiedą, nuo kurio priklauso antimikrobinis poveikis. Karbapenemai pasižymi labai stipriu gebėjimu slopinti gramteigiamų ir gramneigiamų bakterijų fermentus, ardančius beta laktaminį žiedą. Jie baktericidiškai veikia beveik visus žinomus

gramteigiamus ir gramneigiamus aerobus ir anaerobus. Tai rezerviniai antibiotikai, dažnai vadinami paskutinės vilties antibiotikais. Bakterijos, turinčios NDM-1 geną, žinias-klaidoje vadinamos superbakterijomis, nes jų sukeltos infekcijos sunkiai gydamos šiais galingiausiais antibiotikais [4]. NDM-1 fermentas pavadintas Indijos sostinės Naujojo Delio vardu. Manoma, kad naujasis atsparumo genas susiformavo Indijoje. Iš ten po pasaulį išplito su žmonėmis, kurie dėl įvairių medicininių prižasčių, įskaitant ir kosmetines operacijas, lankėsi Indijos arba Pakistano ligoninėse. Mokslininkai, atradę NDM-1 bakterijas, pažymi, kad šios bakterijos Indijoje yra labai paplitusios ne tik ligoninėse, bet ir bendruomenėje dėl didelės geriamojo vandens taršos, leidžiančios infekcijoms lengvai plisti. Tai vienas pavyzdžių, kai dėl tarptautinių kelionių, globalizacijos ir medicininio turizmo pavojingos infekcijos gali greitai pasiekti bet kurią šalį. Jei atsparumo mechanizmas horizontalaus genų perdavimo būdu bus perduotas bakterijoms, kurios ir taip sunkiai pasiduoda gydymui antibiotikais, NDM-1 gali tapti pasauline sveikatos problema išplitus infekcijoms, kurių beveik neįmanoma išgydyti [4, 2].

- Daugėja sergančiųjų tuberkulioze, turinčia dauginį atsparumą vaistams. Europos Sąjungoje daugiausia tokių tuberkuliozės atvejų užregistruojama Baltijos šalyse ir Rumunijoje. Lietuvoje dauginį atsparumą turinčios tuberkuliozės paplitimas yra vienas didžiausių pasaulyje [1, 6].
- Didėja ir *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) atsparumas **karbapenemams** bei **dauginis atsparumas** kitų klasių antibiotikams. *K. pneumoniae*, kaip ir *E. coli*, yra žarnyno floros dalis. Ligoninėse aplinkoje jos sukelia infekcijas silpnosios imuniteto asmenims, pvz., pirma laiko gimusiems kūdikiams, sergantiesiems diabetu, ir tiems, kurie gauna pažangią medicinos priežiūrą. Dažniausios yra šlapimo ir kvėpavimo takų infekcijos, naujagimiams – kraujo infekcijos. Mirtingumas dėl ligoninėje įgytos *K. pneumoniae* priklauso nuo pagrindinės būklės sunkumo ir sunkiems ligoniams gali viršyti 50 proc., net jei jie gauna tinkamą antibakterinį gydymą [6].

Kaip ir kitos bakterijos sveikatos priežiūros įstaigose, *K. pneumoniae* gali lengvai plisti tarp pacientų dėl hospitalinių protrūkių. Tai dažnai atsitinka intensyviuosios terapijos ir naujagimių priežiūros skyriuose.

Kaip ir *E. coli*, *K. pneumoniae* įgijo atsparumą keliems antibakteriniams vaistams. Nebeveiksmingi plataus spektro penicilinai, tokie kaip ampicilinas ir amoksicilinas. Visame pasaulyje išplito atsparumas plačiai vartotiems kitiems antibakteriniams vaistams – *co-trimoxazol* ir fluorochinolonams (pvz., ciprofloksacinui). Tai reiškia, kad liko mažai galimybių *K. pneumoniae* sukeltas infekcijas gydyti peroraliniais vaistais. Sunkios *Klebsiella* infekcijos ligoninėse standartiškai buvo gydamos intraveniniais trečios kartos cefalosporiniais. Nuo 1982 m. nustatytos ir visame pasaulyje pradėjo plisti atsparios visiems plataus spektro beta laktaminiams antibakteriniams antibiotikams – cefalosporinams – *K. pneumoniae* padermės. Todėl karbapenemai liko paskutinė šių padermių sukeltų sunkių infekcijų gydymo galimybė [6].

PSO ataskaitoje apie mikroorganizmų rezistentiškumą antibakteriniams vaistams nurodoma, kad *K. pneumoniae* yra pagrindinė infekcija, kurias sukelia karbapenemams atsparios bakterijos visame pasaulyje, sukėlėja. Ji turi visus svarbiausius

genus, kurie gali suteikti atsparumo karbapenemams. Daugeliui pacientų, užsikrėtusių šiomis bakterijomis, kliniškai veiksmingo gydymo nebus [6].

- Didėja *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) atsparumas **karbapenemams** ir dauginis atsparumas kitų klasių antibiotikams. *P. aeruginosa* yra atsparus aplinkos poveikiui patogenas, pasižymintis atsparumu ir sveikatos priežiūros įstaigose vartojamų detergentų, antiseptikų, antimikrobinių medžiagų poveikiui. Nurodoma, kad gali augti net distiliuotame vandenyje. *P. aeruginosa* sukelia su plaučių ventiliavimo įrangos naudojimu susijusias infekcijas, kraujo, šlapimo takų, virškinimo trakto, minkštųjų audinių ir kitas infekcijas. Ypač pavojinga onkologiniams, sergantiems AIDS, turintiems nudegimų ir kitiems silpnosios imuniteto pacientams. Pacientų mirtingumas gali siekti 50 proc. [1, 5]. *P. aeruginosa* atspari antibakteriniam gydymui daugelyje šalių, ypač Pietų ir Rytų Europoje. Dauginiu atsparumu (trims ir daugiau antibiotikų klasėms) pasižymi 15 proc., atsparumu visoms antibiotikų grupėms – 5 proc. *P. aeruginosa* bakterijų. 2010 m. Europos šalyse užregistruota vidutiniškai 17,9 proc. atsparių karbapenemams *P. aeruginosa* [1].
- Didėja ŽIV rezistentiškumas. Atsparumas vaistams atsiranda, kai ŽIV replikuojasi infekuoto asmens, vartojančio antiretrovirusinius vaistus, organizme. Net tada, kai antiretrovirusinis gydymas valdomas labai gerai, tam tikra tikimybė vystysis ŽIV atsparumui vaistams išlieka. 2013 m. 12,9 mln. žmonių visame pasaulyje gavo antivirusinį gydymą dėl ŽIV. Iš jų 11,7 mln. mažas ir vidutinės pajamos gaunančiose šalyse. 2010 m. buvo nustatyta, kad apie 5 proc. dar negavusių antivirusinio gydymo suaugusiųjų yra užsikrėtę atsparia antivirusiniams vaistams ŽIV forma. Šis skaičius didėja ir kai kuriose srityse pasiekė 22 proc. [3].
- Didėja gripo viruso rezistentiškumas. Iki 2012 m. beveik visi gripo A virusai, cirkuliuojantys žmogaus organizme, buvo atsparūs vaistams, dažnai vartojamiems gripo prevencijai (amantadinas ir rimantadinas). Tačiau atsparumas neuraminidazės inhibitoriui oseltamivirui (*Tamiflu*) yra mažas (1–2 proc.) [3].

Reaguodama į pasaulines mikroorganizmų atsparumo antibakteriniams vaistams problemas, PSO glaudžiai bendradarbiauja ir su Pasaulio gyvūnų sveikatos organizacija, ir Jungtinių Tautų maisto ir žemės ūkio organizacija, skatindama geriausias praktikas, siekiant stabdyti rezistentiškumo atsiradimą ir vystymąsi bei optimizuoti antibiotikų vartojimą tiek žmonėms, tiek gyvūnams.

## Literatūra

1. Čaplinskas S., Andziukevičiūtė J. Mikroorganizmų atsparumas ir infekcijos. Tyla prieš audrą. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas, 2012, 10 spalio, t. 16, Nr. 8.
2. Naujas pavojingas mikrobas atsparus antibiotikams. Lietuvos medicinos kronika, 2010, 08, 25.
3. WHO. Antimicrobial resistance. 2015, April. Prieiga: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/index.html>
4. Čaplinskas S. Dauginio atsparumo antibiotikams karbapenemazės gaminančių enterobakterijų tarptautinis paplitimas: Europoje aptiktas naujas tipas, vadinamas NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase). Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas, 2010, t. XIV Nr. 8.
5. Daugelavičius R. *Pseudomonas aeruginosa*: prijaukintos, bet pavojingos bakterijos. Prieiga: [http://gamta.vdu.lt/bakalaurai/pop\\_straipniai/pseudomonas\\_aeruginosa/pseudomonas\\_aeruginosa.htm](http://gamta.vdu.lt/bakalaurai/pop_straipniai/pseudomonas_aeruginosa/pseudomonas_aeruginosa.htm)
6. Antimicrobial resistance. Global report on Surveillance. WHO, 2014. Prieiga: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf)